

Валиев Э.Ю.¹, Бобоев К.Т.², Муминов Ш.М.¹, Валиев О.Э.³, Кадиров Б.М.⁴, Каримов Б.Р.¹, Исмаилов А. Дж.¹, Хасанов З.Р.¹, Шукуров Ш.Р.¹ Валиев О.Э.,⁵ Тиляков Х.А.⁶

¹Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи г. Ташкент, Узбекистан;

²Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии, г. Ташкент, Узбекистан;

³Специализированный научно-практический центр травматологии и ортопедии, г. Ташкент, Узбекистан;

⁴Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, г. Термез, Узбекистан

⁵Специализированный Научно-Практический Центр травматологии и Ортопедии

⁶Научно-исследовательский институт реабилитологии и спортивной медицины при СамГМУ, Самарканд, Узбекистан

Влияние полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы на развитие тромбоэмболических осложнений у пострадавших с тяжелыми механическими повреждениями

Аннотация

Цель. Определение возможной взаимосвязи между полиморфизмом С677Т гена МТГФР и тромбоэмболическими осложнениями у пострадавших с тяжелыми травмами нижней конечности.

Материалы и методы.

В период 2024-2025 г.г. было проведено исследование 96 пациентов (основная группа) с тяжелыми травмами нижних конечностей (ISS >35 бал) на базе отдела травматологии РНЦЭМП без тромбозов на момент поступления в стационар. В контрольную группу входило 40 условно здоровых добровольцев без тромбозов в настоящее время и в анамнезе. Молекулярно-генетические исследования проводились на базе РСНПЦГ МЗ РУз.

Результаты

Проведен анализ аллельных и генотипических вариантов полиморфизма С677Т гена МТГФР в развитии различных тромботических осложнений у пациентов, пострадавших с тяжелыми травмами нижней конечности. Были исследованы 96 пациентов с тяжелыми травмами нижней конечности, из них 21 - пациенты с тромбозом глубоких вен нижней конечности (ТГВНК) и 75 – пациенты, без тромботических осложнений. Как показали результаты нашего исследования, распределение предкового С/С и неблагоприятных С/Т и Т/Т генотипов данного локуса в исследованных выборках соответствовало ожидаемому. Идентификация генотипических вариантов показала, что полиморфный локус С677Т гена МТГФР играет важную роль в патогенетическом механизме тромботических осложнений у пациентов, пострадавших с тяжелыми травмами нижней конечности. Вероятным патофизиологическим объяснением данной ассоциации является наличие травматического повреждения, выступающего в качестве пускового фактора активации системы гемостаза у пациентов основной группы. Результаты исследования подтверждают значимое повышение вероятности тромбообразования у носителей аллеля Т группы контроля при воздействии провоцирующих факторов относительно с аллелем С.

Ключевые слова: механические повреждения, нижние конечности, венозный тромбоз, полиморфизм генов, метилентетрагидрофолатредуктаза.

Valiev E.Yu^{1.}, Boboev K.T^{2.}, Muminov Sh.M^{1.}, Valiev O.E^{3.}, Kadirov B.M^{4.}, Karimov B.R^{1.},
Ismailov A.J.1, Khasanov Z.R.1, Shukurov Sh.R. Valiev O.E.^{2.}, Tilyakov Kh.A.³

¹Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Tashkent, Uzbekistan;

²Republican Specialized Scientific and Practical Center for Hematology, Tashkent, Uzbekistan;

³Specialized Scientific and Practical Center for Traumatology and Orthopedics, Tashkent, Uzbekistan;

⁴Termez branch of the Tashkent Medical Academy, Termez, Uzbekistan

⁵Specialized Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics

⁶Research Institute of Rehabilitology and Sports Medicine at Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

The influence of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on the development of thromboembolic complications in victims with severe mechanical injuries

Annotation

Target. Determination of the possible relationship between the C677T polymorphism of the MTHFR gene and thromboembolic complications in patients with severe injuries of the lower limb.

Materials and methods.

In the period 2024-2025 A study was conducted of 96 patients (main group) with severe injuries of the lower extremities (ISS >35 points) at the Department of Traumatology of the Russian Research Center for Emergency Medicine without thrombosis at the time of admission to the hospital. The control group included 40 apparently healthy volunteers without current or history of thrombosis. Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Republican Research and Clinical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Results

An analysis of allelic and genotypic variants of the C677T polymorphism of the MTHFR gene in the development of various thrombotic complications in patients suffering from severe injuries of the lower limb was carried out. 96 patients with severe injuries of the lower extremity were studied, of which 21 were patients with deep vein thrombosis of the lower extremity (DVT) and 75 were patients without thrombotic complications. As the results of our study showed, the distribution of ancestral C/C and unfavorable C/T and T/T genotypes of this locus in the studied samples corresponded to the expected. Identification of genotypic variants showed that the C677T polymorphic locus of the MTHFR gene plays an important role in the pathogenetic mechanism of thrombotic complications in patients suffering from severe injuries of the lower limb. A likely pathophysiological explanation for this association is the presence of traumatic injury, which acts as a trigger for activation of the hemostatic system in patients of the main group. The results of the study confirm a significant increase in the likelihood of thrombus formation in carriers of the T allele in the control group when exposed to provoking factors relative to the C allele.

Key words: mechanical damage, lower extremities, venous thrombosis, gene polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase.

Введение.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), объединяющая тромбоз глубоких вен и лёгочную эмболию, представляет собой серьёзную медицинскую проблему и занимает третье место среди ведущих причин смертности в мире [1]. Согласно оценкам, ежегодная общая заболеваемость ВТЭ в популяции европейского происхождения составляет 104–183 случая на 100 000 человек в течении года, приближаясь по уровню к показателям инсульта [2-3].

Более 50% госпитализированных пациентов относятся к группе риска по развитию ВТЭ [4], причем после общехирургических вмешательств (неонкологического профиля) повышенный риск сохраняется до 2 месяцев [5]. Наибольшая частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) наблюдается в ортопедической практике при крупных операциях: тотальном/частичном эндопротезировании коленного или тазобедренного суставов, а также при открытой репозиции с внутренней фиксацией переломов бедра [6–7]. Эпидемиологические данные демонстрируют, что частота ТГВ среди госпитализированных пациентов варьирует от 10% до 40%, достигая 40–60% после major orthopaedic surgeries [8], тогда как летальность от ТЭЛА в общей хирургической популяции составляет 5–10%, с градиентом риска: 0,1–0,8% после плановых общехирургических вмешательств, 3,0% после эндопротезирования тазобедренного сустава и до 7,0% при остеосинтезе переломов бедра [9–12].

Park MS и соавт. утверждают, что почти две трети всех случаев ВТЭ произошли после первоначальной выписки из больницы (среднее время от травмы до ВТЭ составляет 18 дней) [9]. В другом исследовании, Dougherty и соавт. показали, что частота ВТЭ, возникших уже после выписки из травматологического центра, более чем в пять раз превышает количество случаев, зарегистрированных во время госпитализации [10].

В современной литературе представлены альтернативные взгляды на патогенез ТЭЛА, отличающиеся от традиционных парадигм. Исследования, проведенные Knudson MM и соавт., показывают, что большинство легочных тромбов не являются эмболическими, а скорее являются результатом воспаления, повреждения эндотелия и гиперкоагуляции, вызванной самой травмой [11]. Serchan P. с соавт. описали уникальный случай молниеносного формирования двусторонних тромбоэмболов в системе легочной артерии, выявленных в течение 165 минут после политравмы у 15-летней больной [12].

ВТЭ в современном контексте предстает, как результат динамического взаимодействия между генетическим фоном пациента, приобретенными нарушениями гемостаза и воздействием провоцирующих условий [2]. Одним из таких факторов, создающих генетический фон являются мутации в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Два распространенных полиморфизма в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), включая C677T и A1298C, приводят к снижению активности фермента и, следовательно, повышению уровня гомоцистеина. Несколько исследований показали, что эти два

полиморфизма могут быть связаны с ТГВ вследствие гипергомоцистеинемии [13-16]. Первые данные о том, связан ли уровень гомоцистеина с ВТЭ, были получены в результате мета-анализа 1997 года, который объединил результаты 9 исследований и показал повышенный риск ВТЭ на фоне гипергомоцистеинемии [17]. В 2013 году был опубликован более масштабный мета-анализ, включающий 11 000 случаев и 21 000 контрольных данных из 31 базы данных. В нем утверждалось, что не было доказательств связи между гомозиготами по варианту MTHFR C677T и ВТЭ, но из-за неполноты данных не удалось изучить связь между гомоцистеином, вариантом MTHFR и ВТЭ [18].

Генетические и функциональные особенности полиморфизмов MTHFR, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) представляет собой фермент фолатного цикла, катализирующий восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата - основной клеточной формы фолиевой кислоты - в 5-метилтетрагидрофолат, являющийся преобладающей циркулирующей формой фолатов [19]. Данное соединение служит субстратом для метионинсинтазы, выступая в качестве донора метильной группы в метиониновом цикле. Этот процесс обеспечивает зависимое от метилкобаламина (метил-витамина B12) превращение гомоцистеина (серосодержащей аминокислоты) в метионин - незаменимую аминокислоту. Образованный метионин, в свою очередь, поставляет метильные группы для последующих биохимических реакций, трансформируясь в S-аденозилметионин. Последний играет критически важную роль в процессах транссульфурации и многочисленных реакциях трансметилирования [20]. Таким образом, MTHFR катализирует ключевые метаболические процессы, включая синтез и репарацию ДНК/РНК, и метилирование белков, обеспечивая поддержание физиологических концентраций метионина и гомоцистеина [21].

Ген MTHFR локализован на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3). Наследуемые по аутосомно-рецессивному типу мутации данного гена представляют наиболее распространённые нарушения метаболизма фолатов [22]. Среди них наиболее хорошо изучены точковые мутации C677T и A1298C, приводящие к аминокислотным заменам [23]. Полиморфизм C677T, локализованный в экзоне 4 N-концевого каталитического домена, обуславливает замену цитозина на тимин в позиции 677 (аллель Т), что приводит к замене аланина на валин в 222 кодоне [24]; у гомозигот (ТТ) это вызывает термолабильность фермента со снижением активности до 40-50% при 37°C и до 35% при 46°C [23], сопровождающуюся снижением уровня 5-метилтетрагидрофолата, повышением 5,10-метилентетрагидрофолата и умеренной гипергомоцистеинемией, особенно на фоне дефицита фолатов [20].

У гетерозиготных носителей (СТ) сохраняется 65% основной активности MTHFR при 37°C и 56% при 46°C [24], с минимальным повышением уровня гомоцистеина [20,21,23], что свидетельствует о частично компенсированном ферментативном дефекте.

В своих исследованиях Мусашайхов У.Х. и соавт. утверждают, что мутантный аллель Т гена МТГФР не оказывают существенного влияния на развитие сосудистых тромбозов среди населения со средним возрастом выше 50 лет [25]. Однако, в соответствии с французскими клиническими рекомендациями [26], скрининг на наследственную тромбофилию у пациентов старше 50 лет не является клинически оправданным, независимо от наличия провоцирующих факторов тромбообразования, поскольку его диагностическая ценность в данной возрастной группе считается ограниченной. Эти и многие другие противоречивые друг другу результаты

исследований подтолкнули нас более детально изучить проблему тромботических осложнений переломов с молекулярно-генетической точки зрения.

Цель. Определение возможной взаимосвязи между полиморфизмом C677T гена МТГФР и тромбоэмболическими осложнениями у пострадавших с тяжелыми травмами нижней конечности.

Материалы и методы.

В период 2024-2025 г.г. было проведено когортное исследование 96 пациентов (основная группа) с тяжелыми травмами нижних конечностей (ISS >35 бал) на базе отдела травматологии РНЦЭМП без тромбозов на момент поступления в стационар. В контрольную группу входило 40 условно здоровых добровольцев без тромбозов в настоящее время и в анамнезе. Средний возраст пациентов основной группы – 35+-9,8 лет, контрольной группы – 37+-8,8 лет. Из них 69,8%-мужчины, 30,2% - женщины. Критериями исключения в исследование были: возраст пациента младше 18 и старше 50 лет, тяжесть травмы по ISS <35 бал, срок травмы больше 7 сут.

Для оценки наличия венозных тромбозов в течение первых 30 суток после травмы пациентам помимо клинико-лабораторных исследований, выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Молекулярно-генетические исследования проводились на базе РСНПЦГ МЗ РУз. Для изоляции геномной ДНК использовали коммерческие тест-системы QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия) и АмплиПрайм РИБО-преп («НекстБио», Россия) в соответствии с прилагаемыми протоколами. Концентрации геномной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDropTechnologies, США) при длине волны A260/280 нм. Результаты анализов: чистота всех образцов ДНК, составила, 1.7/1.8.

Амплификацию для ПЦР проводили в объеме 10 мкл. Нами был разработан оптимальный состав специфичной реакционной смеси: стандартный 10-х буфера для полимеразы - 1 мкл, по 50 нг каждого прямой и обратный праймеры, dNTP-0.2 мМ, 2.0 мМ MgCl₂, 1 ед. активности Taq-полимеразы, 10-60 нг выделенной ДНК пациентов. ПЦР-реакцию проводили в программируемом термоциклере Rotor-Gene Q при следующем PCR program:

Stage 1: Activation: 50 °C for 2 min;

Stage 2: pre-soak: 95 °C for 10 min;

Stage 3: Denaturation: 95 °C for 15 sec,

Annealing: 60°C for 1 min; Stage 4: Melting curve: 95°C for 15 sec, 60°C for 15 sec, 95°C for 15 sec.

У всех пациентов с тяжелыми травмами нижней конечности и здоровых кандидатов контрольной группы провели ЦДС исследование вен нижних конечностей через месяц. В качестве инструмента вычислений полученных показателей использован пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 9.3».

Результаты и их обсуждения.

В наших исследованиях распределение частот аллелей и генотипов, изученных мутации маркера гиперкоагуляции МТНFR (C677T) в когорте пациентов и контроля почти полностью соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) ($p < 0.05$). Среди больных с тяжелыми механическими повреждениями нижних конечностей фактические и ожидаемые частоты всех вариантов аллелей С и Т (0,7 и 0,3) и генотипов С/С, С/Т и Т/Т локуса C677T составили 0,49;

0,42 и 0,09, а также 0,5; 0,41 и 0,08. Из полученных данных очевидно, что различие между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами показателей генотипов среди пациентов не имеют статистически достоверного различия, что и подтверждается проведенным статистическим анализом ($\chi^2=0,01$; $P=0,9$; $df=1$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ожидаемой и наблюдаемой частоты распределения генотипических вариантов маркера С677Т в гене МТНFR по РХВ в когорте пациентов с тяжелыми травмами нижней конечности.

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
С	0,7				
Т	0,3				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	р	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
С/С	0,49	0,5	0,000	0,9	1
С/Т	0,42	0,41	0,001		
Т/Т	0,09	0,09	0,001		
Всего	1,0	1,0	0,01		

Таблица 2

Показатели ожидаемой и наблюдаемой частоты распределения генотипических вариантов маркера С677Т в гене МТНFR по РХВ в когорте здоровых контрольной группы.

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
С	0,82				
Т	0,18				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	р	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
С/С	0,67	0,68	0,002	0,8	1
С/Т	0,3	0,29	0,01		
Т/Т	0,03	0,03	0,04		
Всего	1,0	1,0	0,61		

Аналогично, в выборке условно здоровых различия между наблюдаемыми и теоретическими показателями частот аллелей С и Т (0,82 и 0,18), а также генотипов С/С, С/Т и Т/Т по полиморфизму гена МТНFR (С677Т) также не достигали статистически-достоверного

характера ($\chi^2=0,61$; $p=0,8$; $df=1$). Показатели наблюдаемых частот исследованных генотипов оказались почти равными – 0,67; 0,3 и 0,02 при теоретических их значениях – 0,68; 0,29 и 0,03, соответственно (табл. 3).

Распределение предкового С/С и неблагоприятного С/Т и Т/Т генотипов данного локуса в исследованных выборках соответствовало ожидаемому, т.е. в обоих случаях выполняется равновесие Харди – Вайнберга, что свидетельствует об однородности исследованных выборок и качественно выполненном генотипировании данного локуса (отсутствие ошибок генотипирования).

Одновременно, анализ гетерозиготности (D) данного локуса в изученных когортах характеризовался их незначительным различием (+0,02 и +0,04 соответственно) (табл. 2).

Таблица 3

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности в полиморфном гене MTHFR (C677T) в исследованных в исследованных основной и контрольной группах.

Группы	H _o	H _e	D *
Основная группа	0,42	0,41	+0,02
Контрольная группа	0,3	0,29	+0,04

Примечание: $D = (H_o - H_e)/H_e$

При повторных ультразвуковых обследованиях вен нижних конечностей, проведенных в течение месяца после забора материала для генетического обследования, обнаружено, что у 21 (21,9%) пациентов основной группы обнаружены тромбозы вен нижней конечности различной локализации. В то же время ни у одного из здоровых пациентов не обнаружены УЗД признаки тромбозов вен нижних конечностей (табл. 4). Выбор срока в один месяц после травмы для проведения ультразвукового обследования на наличие тромбозов глубоких вен нижних конечностей обусловлен особенностями патогенеза тромбообразования. Травма запускает каскад коагуляционных и воспалительных реакций, однако формирование клинически значимого тромба происходит, как правило, в течение дней или недель после воздействия провоцирующего фактора. Согласно литературным данным, наибольший риск развития венозных тромбозов наблюдается в период от 2 до 30 суток после травматического события, особенно при наличии факторов, способствующих венозному стазу и гиперкоагуляции (иммобилизация, болевой синдром, операция и др.). Проведение диагностики именно через один месяц позволяет с высокой вероятностью зафиксировать тромбозы, связанные непосредственно с травмой, но ещё не регрессировавшие или осложнившиеся.

Таблица 4

Частота встречаемости тромбозов глубоких вен нижних конечностей у пациентов основной группы через 1 месяц.

Генотип	Всего (n=96)	ТГВ (+) (n=21)	ТГВ (-) (n=75)	Доля ТГВ (%)
---------	--------------	-------------------	-------------------	--------------

CC	47	4	43	8,5%
CT	40	11	29	27,5%
TT	9	6	3	66,7%

Наиболее выраженное различие между сравнительными подгрупп пациентов было обнаружено по гомозиготному генотипу Т/Т. Так, доля неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т локуса С677Т в гене МТНFR ассоциирующегося со снижением активности фермента, в подгруппе пациентов с ТГВНК выявлялась с высокой частотой (28.6%) по сравнению пациентов без тромботических осложнений (4.0%), что свидетельствует о повышенном риске развития тромбозов у носителей данного генотипа ($\chi^2=11.7$, $p=0.001$). Рассчитанный коэффициент соотношения шансов свидетельствует, что, при носительстве данной формы полиморфизма С677Т в гене МТНFR риск развития ТГВНК у пациентов повреждениями нижних конечностей, достоверно увеличивается более чем в 9 раза ($OR=9.6$; $95\%CI:2.156-42.74$). Эти данные убедительно указывают на то, что гомозиготный вариант данного локуса вносит значимый вклад в патогенез ТГВНК при повреждениях нижних конечностей.

Также можно заметить, что генотип С/Т полиморфизма МТНFR ассоциирован на уровне слабой тенденции с более высоким риском развития ТГВ по сравнению с гомозиготным диким вариантом С/С ($OR=1.7$; $\chi^2=1.3$; $p=0.3$; $95\%CI:0.6586-4.623$). У пациентов с генотипом С/С полиморфизма МТНFR риск развития ТГВНК был значимо ниже, чем у пациентов без тромботических осложнений (19.0% против 57.3%; $OR=0.2$; $95\%CI: 0.05373-0.5706$; $\chi^2=9.6$; $p=0.002$), что иллюстрирует прямую корреляцию наличия С/С генотипа с протективным эффектом в отношении риска развития ТГВ.

Заключение.

Таким образом, с одной стороны, отсутствие случаев тромбоза глубоких вен в контрольной группе в течение одного месяца наблюдения не подтверждает наличие прямой причинно-следственной связи между полиморфизмом гена МТНFR (С677Т) и развитием тромботических осложнений. С другой стороны, полученные данные в основной группе демонстрируют выраженную ассоциацию между наличием неблагоприятного генотипа Т/Т и развитием венозного тромбоза нижних конечностей. Вероятным патофизиологическим объяснением данной ассоциации является наличие травматического повреждения, выступающего в качестве пускового фактора активации системы гемостаза у пациентов основной группы. Результаты исследования подтверждают значимое повышение вероятности тромбообразования у носителей аллеля Т группы контроля при воздействии провоцирующих факторов относительно с аллелем С.

Полученные нами результаты доказывают наличие существенного вклада изученного полиморфного локуса гена МТНFR (С677Т) в механизмы формирования гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с тяжелыми травмами нижних конечностей. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов при носительстве неблагоприятных генотипов, особенно

гомозиготного варианта риска развития гиперкоагуляционного синдрома повышается более чем 9 раза.

Литература

1. Klemen N.D., Feingold P.L., Hashimoto B., Wang M., Kleyman S., Brackett A., Gross C.P., Pei K.Y. Mortality risk associated with venous thromboembolism: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7:e583–e593.
2. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Aug;12(8):464–74.
3. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):3–14.
4. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B., Huang W., Zayaruzny M., Emery L., Anderson F.A., Jr., et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): A multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371:387–394.
5. Expósito-Ruiz M., Arcelus J.I., Caprini J.A., López-Espada C., Bura-Riviere A., Amado C., Loring M., Mastroiacovo D., Monreal M., RIETE Investigators Timing and characteristics of venous thromboembolism after noncancer surgery. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2021;9:859–867e2.
6. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., Curley C., Dahl O.E., Schulman S., Ortel T.L., Pauker S.G., Colwell C.W., Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141((Suppl. S2)):e278S–e325S.
7. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Murad M.H., Arcelus J.I., Dager W.E., Dunn A.S., Fargo R.A., Levy J.H., Samama C.M., Shah S.H., et al. Executive Summary: Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest.* 2022;162:1127–1139.
8. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126((Suppl. S2)):338S–400S.
9. Kakkar V.V., Adams P.C. Preventive and therapeutic approach to venous thromboembolic disease and pulmonary embolism--can death from pulmonary embolism be prevented? *Am. Coll. Cardiol.* 1986;8((Suppl. S6)):146B–158B.
10. Shepard R.M., Jr., White H.A., Shirkey A.L. Anticoagulant prophylaxis of thromboembolism in postsurgical patients. *Am. J. Surg.* 1966;112:698–702.
11. Eskeland G., Solheim K., Skjörten F. Anticoagulant prophylaxis, thromboembolism and mortality in elderly patients with hip fractures. A controlled clinical trial. *Acta Chir. Scand.* 1966;131:29.
12. Pan Y., Mei J., Wang L., Shao M., Zhang J., Wu H., Zhao J. Investigation of the Incidence of Perioperative Pulmonary Embolism in Patients with Below-Knee Deep Vein Thrombosis after Lower Extremity Fracture and Evaluation of Retrievable Inferior Vena Cava Filter Deployment in These Patients. *Ann. Vasc. Surg.* 2019;60:45–51.

13. Park MS, Perkins SE, Spears GM, Ashrani AA, Leibson CL, Boos CM, Harmsen WS, Jenkins DH, Bailey KR, Ballman KV, Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism after acute trauma: A population-based case-cohort study. *Thromb Res*. 2016 Aug;144:405.
14. Dougherty JM, Gerhardinger LJ, Johnson PL, Regenbogen SE, Scott JW, Sangji NF, Jean RA, Hemmilla MR, Oliphant BW. Venous thromboembolism events in trauma patients after hospital discharge. *J Trauma Acute Care Surg*. 2025 May 1;98(5):704-712.
15. Knudson MM, Moore EE, Kornblith LZ, Shui AM, Brakenridge S, Bruns BR, Cipolle MD, Costantini TW, Crookes BA, Haut ER, Kerwin AJ, Kiraly LN, Knowlton LM, Martin MJ, McNutt MK, Milia DJ, Mohr A, Nirula R, Rogers FB, Scalea TM, Sixta SL, Spain DA, Wade CE, Velmahos GC. Challenging Traditional Paradigms in Posttraumatic Pulmonary Thromboembolism. *JAMA Surg*. 2022 Feb 1;157(2):e216356.
16. Serchan P, Shorten G, Maher M, Power SP. Pulmonary embolism occurring early after major trauma. *BMJ Case Rep*. 2019 Sep 20;12(9):e228783.
17. Pop TR, Vesa SC, Trifa AP, CRIȘAN S, Buzoianu AD. PAI-1 4G/5G and MTHFR C677T polymorphisms increased the accuracy of two prediction scores for the risk of acute lower extremity deep vein thrombosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(1):153.
18. Spiroski I, Kedev S, Antov S, Arsov T, Krstevska M, Dzhekova-Stojkova S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR-677 and MTHFR-1298) genotypes and haplotypes and plasma homocysteine levels in patients with occlusive artery disease and deep venous thrombosis. *Acta Biochim Pol*. 2008;55(3):587–94.
19. JURCUȚ R, POP I, Coriu D, Grasu M, ZILIȘTEANU D, Giușcă S, et al. Compound heterozygosity for the C677T and A1298C mutations of the MTHFR gene in a case of hyperhomocysteinemia with recurrent deep thrombosis at young age. *Rom J Intern Med*. 2008;46(3):255–9.
20. Oztuzcu S, Ergun S, Ulaşlı M, Nacarkahya G, Iğci YZ, Iğci M, et al. Evaluation of Factor V G1691A, prothrombin G20210A, Factor XIII V34L, MTHFR A1298C, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G genotype frequencies of patients subjected to cardiovascular disease (CVD) panel in south-east region of Turkey. *Mol Biol Rep*. 2014;41(6):3671–6.
21. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158(19):2101–2106.
22. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(8):621–647.
23. van der Put N.M., Gabreëls F., Stevens E.M., Smeitink J.A., Trijbels F.J., Eskes T.K., Heuvel L.P.v.D., Blom H.J. A Second Common Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene: An Additional Risk Factor for Neural-Tube Defects? *Am. J. Hum. Genet*. 1998;62:1044–1051.
24. Tran P., Leclerc D., Chan M., Pai A., Hiou-Tim F., Wu Q., Goyette P., Artigas C., Milos R., Rozen R. Multiple transcription start sites and alternative splicing in the methylenetetrahydrofolate reductase gene result in two enzyme isoforms. *Mamm. Genome*. 2002;13:483–492.

25. Мусашайхов У. Х., Мусашайхов Х. Т. Роль полиморфизма с677t в гене MTHFR в диагностике гиперкоагуляционного синдрома и оценке риска развития сосудистых тромбозов различной локализации //Zamonaviy tibbiyot jurnali (Журнал современной медицины). – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 80-89.
26. Sanchez, O.; Benhamou, Y.; Bertolotti, L.; Constant, J.; Couturaud, F.; Delluc, A.; Elias, A.; Fischer, A.-M.; Frappé, P.; Gendron, N.; et al. Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version. Rev. Mal. Respir. 2019, 36, 249–283.

Muallif bilan bog‘lanish uchun e-mail	Author's contact email	Email для связи с автором
tiliakov@bk.ru		